

19 THE PATENT OFFICE OF JAPAN (JP)  
 12 OFFICIAL GAZETTE FOR UNEXAMINED PATENTS (A)

11 Disclosure Number 11-60573  
 43 Date of Disclosure March 2, 1999

51 Int. Cl <sup>6</sup> Identification	FI	
	Symbols	
C 07 D 417/12	251	C 07 D 417/12
A 61 K 31/53	ADU	A 61 K 31/53
	AED	
		251
		ADU
		AED

Request for Examination Not requested Number of Claims 13 FD  
 (total 14 pages)

21 Application Number 9-240260	71 Applicant 000004086 Nippon Kayaku Co. Ltd. 11-2 Fujimi, 1-chome, Chiyoda- ku, Tokyo 102-8172
22 Filing Date August 22, 1997	72 Inventors KITAGAWA Masayuki 225-104 Oaza Shinshuku Shinden, Showa-machi, Kitashushika-gun, Saitama-ken
	72 Inventors MASUDA Akira 6-7-8-204 Kamiochiai, Yono-shi, Saitama-ken
	72 Inventors MORITA Makoto 2-14-22 Kashiwa-cho, Shiki-shi, Saitama-ken
	72 Inventors SUZUKI Masanobu 1-610-1-303 Mihashi, Oomiya-shi, Saitama-ken
	72 Inventors SUGIHARA Eiko 3-29-15 Shimo, Kita-ku, Tokyo-to

54 [Title of Invention]  
 Triazine derivative and telomerase inhibitor

57 [Abstract]  
 [Subject] To provide a telomerase inhibitor having high  
 specificity

[Means of Resolution] Telomerase inhibitor whose active ingredient is a compound with a triazine framework and molecular weight of 300 to 1500.

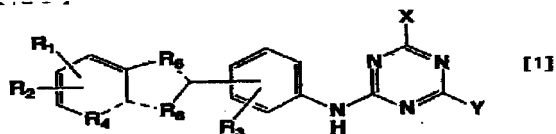
**[Scope of Patent Claim]**

[Claim 1] A telomerase inhibitor containing a compound having a triazine framework and telomerase inhibiting activity as the active ingredient.

[Claim 2] The telomerase inhibitor of Claim 1 wherein the molecular weight of the compound is 300 to 1500.

[Claim 3] Medicine containing compounds represented by the following general formula [1] or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient

[First chemical formula]



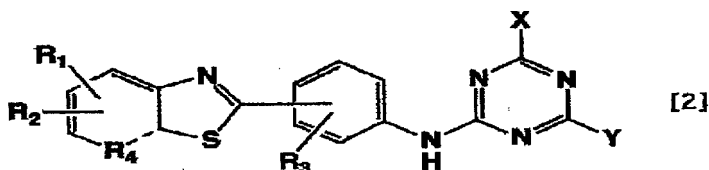
[In general formula [1], R1, R2, and R3 each independently represent hydrogen, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxy, halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups or carboxylic acid groups; R4, R5, and R6 each individually represent CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N, or optionally-substituted C1 to C10 alkyl ammonium groups; X and Y each individually represent hydrogens, halogens, aminos, mono- or di-substituted aminos, hydroxyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxy, or optionally-substituted phenoxy; broken lines represent single bonds or double bonds].

[Claim 4] A telomerase inhibitor containing the compounds represented by general formula [1] of Claim 3 or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

[Claim 5] Medicine stated in Claim 3 which is an antitumor agent.

[Claim 6] Compounds represented by the following general formula [2] or pharmaceutically permissible salts thereof

[Second chemical formula]



[In general formula [2], R1, R2, and R3 each independently represent hydrogen, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxy, halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups or carboxylic

acid groups; R4 represents CH, CH<sub>2</sub>, or N; X and Y each individually represent hydrogens, halogens, aminos, mono-or di-substituted aminos, hydroxyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, or optionally-substituted phenoxys; broken lines represent single bonds or double bonds. However, this excludes the case in which X and Y together represent halogens or the case in which X and Y represent aromatic aminos having diazos or anthraquinones as substituents].

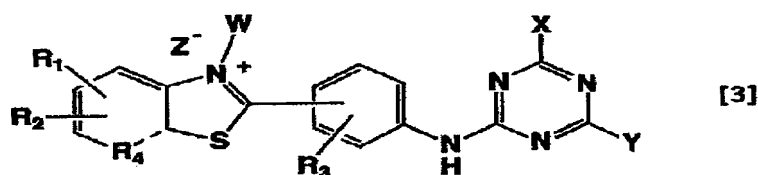
[Claim 7] Medicine containing the compound stated in Claim 6 or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

[Claim 8] A telomerase inhibitor containing the compound stated in Claim 6 or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

[Claim 9] Medicine stated in Claim 7 which is an antitumor agent.

[Claim 10] Compounds represented by the following general formula [3] or pharmaceutically permissible salts thereof

[Third chemical formula]



[In general formula [3], R1, R2, and R3 each independently represent hydrogen, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups or carboxylic acid groups; R4 represents CH, CH<sub>2</sub>, or N; W represents an optionally-substituted C1 to C10 alkyl; X and Y each individually represent hydrogens, halogens, aminos, mono-or di-substituted aminos, hydroxyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, or optionally-substituted phenoxys; Z<sup>-</sup> represents an organic acid ion or an inorganic ion; broken lines represent single bonds or double bonds. However, this excludes the case in which X and Y together represent halogens or the case in which X and Y represent aromatic aminos having diazos or anthraquinones as substituents].

[Claim 11] Medicine containing the compound stated in Claim 10 or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

[Claim 12] A telomerase inhibitor containing the compound stated in Claim 10 or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

[Claim 13] Medicine stated in Claim 11 which is an antitumor agent.

**[Detailed Description of the Invention]**

**[0001]**

**[Field of Industrial Utilization]** The present invention concerns a triazine derivative and medicine, specifically, a telomerase inhibitor. In particular, it concerns their use in treating diseases associated with telomerase activity.

**[0002]**

**[Related Art]** Telomerase activity is absent or extremely low in normal somatic cells, but it clearly is accelerated in reproductive cells, in many cancer cells, and in cancer tissue. Telomerase is expected to be applied as a marker in clinical study diagnosis and as a target of clinical study treatment in light of the specificity of its accelerated activity in cancer cells and in cancer tissue. Telomerase inhibitors have been considered for drugs in which telomerase is the target, and while telomerase inhibiting activity has been found in nuclear-acid derivatives that are reverse transcriptase inhibitors, no specific inhibitor of telomerase has been discovered.

**[0003]**

**[Problems Solved by the Invention]**

To date, no drug in which telomerase is the target has been developed and no compound having high specificity has been discovered as a telomerase inhibitor.

**[0004]**

**[Means of Solving the Problems]** Thus, the results of extensive examinations by the inventors have culminated in the discovery of compounds that have telomerase inhibiting activity. Specifically, the present invention concerns (1) to (13) below.

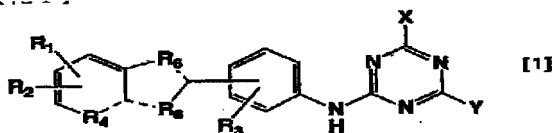
**[0005]** (1) A telomerase inhibitor containing a compound having a triazine framework and with telomerase inhibiting activity as the active ingredient.

(2) The telomerase inhibitor of (1) wherein the molecular weight of the compound is 300 to 1500.

(3) Medicine containing compounds represented by the following general formula [1] or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient

**[0006]**

[Fourth chemical formula]



**[0007]** [In general formula [1], R1, R2, and R3 each independently represent hydrogen, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups or carboxylic acid groups; R4, R5, and R6 each individually represent CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N, or optionally-substituted C1 to C10 alkyl ammonium groups; X and Y each individually represent hydrogens, halogens, aminos, mono-or di-substituted aminos, hydroxyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, or optionally-substituted phenoxys; broken lines represent single bonds or double bonds].

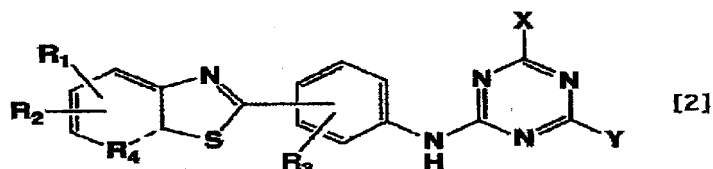
(4) A telomerase inhibitor containing the compounds represented by general formula [1] of aforementioned (3) or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

(5) Medicine stated in aforementioned (3) which is an antitumor agent.

**[0008]** (6) Compounds represented by the following general formula [2] or pharmaceutically permissible salts thereof

**[0009]**

[Fifth chemical formula]



**[0010]** [In general formula [2], R1, R2, and R3 each independently represent hydrogen, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups or carboxylic acid groups; R4 represents CH, CH<sub>2</sub>, or N; X and Y each individually represent hydrogens, halogens, aminos, mono-or di-substituted aminos, hydroxyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxys, or optionally-substituted phenoxys; broken lines represent single bonds or double bonds. However, this excludes the case in which X and Y together represent halogens or the case in which X and Y represent aromatic aminos having diazos or anthraquinones as substituents].

(7) Medicine containing the compound stated in aforementioned (6) or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

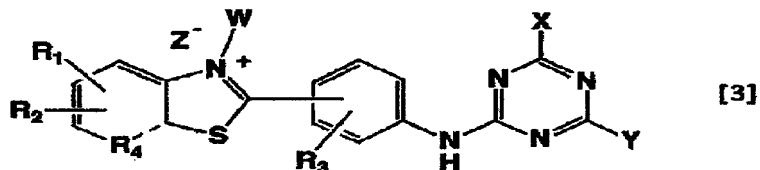
(8) A telomerase inhibitor containing the compound stated in aforementioned (6) or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

(9) Medicine stated in aforementioned (7) which is an antitumor agent.

[0011] (10) Compounds represented by the following general formula [3] or pharmaceutically permissible salts thereof

[0012]

[Sixth chemical formula]



[0013] [In general formula [3], R1, R2, and R3 each independently represent hydrogen, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxy, halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups or carboxylic acid groups; R4 represents CH, CH<sub>2</sub>, or N; W represents an optionally-substituted C1 to C10 alkyl; X and Y each individually represent hydrogens, halogens, aminos, mono- or di-substituted aminos, hydroxyls, optionally-substituted C1 to C10 alkoxy, or optionally-substituted phenoxy; Z<sup>-</sup> represents an organic acid ion or an inorganic ion; broken lines represent single bonds or double bonds. However, this excludes the case in which X and Y together represent halogens or the case in which X and Y represent aromatic aminos having diazo or anthraquinone as substituents].

(11) Medicine containing the compound stated in (10) or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

(12) A telomerase inhibitor containing the compound stated in (10) or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient.

(13) Medicine stated in (11) which is an antitumor agent.

[0014]

**[Mode of Implementing the Invention]** There is no limitation on the compound having a triazine framework or telomerase inhibiting activity in the invention of this application, but compounds having molecular weight of 300 to 1500 are preferable, and those having molecular weight of 400 to 900 are especially preferable. Compounds having the structure as stated in aforementioned section (3), (6), or (10) are preferable still.

[0015] The optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls in R1, R2, and R3 presented as groups in aforementioned general formula [1], general formula [2], or general formula [3] would be straight-chain or branched-chain alkyls having 1 to 16 carbon atoms, preferably 1 to 6 carbon

atoms, and permissible substituents include halogens, hydroxyls, sulfonic acid groups, carboxylic acid groups, alkoxys having 1 to 5 carbon atoms, aminos, mono-or di-substituted aminos, nitros, cyanos, and phenyls. Concrete examples include methyl, ethyl, butyl, palmityl, stearyl, isopropyl, isobutyl, and trifluoromethyl.

**[0016]** Optionally-substituted C1 to C10 alkoxys are alkoxys having 1 to 10 carbon atoms, but 1 to 3 would be preferable, and permissible substituents would be the same substituents as those presented for aforementioned C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls. Concrete examples include methoxys and ethoxys. In addition, permissible halogens include chlorine and bromine atoms.

**[0017]** The alkyls of the optionally-substituted C1 to C10 alkyl ammonium groups of R4, R5, and R6 presented as groups in general formulas [1], [2], and [3] preferably would have 1 to 5 carbon atoms, and permissible substituents would be identical with the substituents in aforementioned C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls. Concrete examples include methyl, ethyl, and propyl.

**[0018]** The halogens in X and Y presented as groups in general formulas [1], [2], and [3] include fluorine, chlorine, and bromine. In addition, optionally-substituted mono-or dialkyl aminos as well as optionally-substituted aromatic aminos are permissible mono-or di-substituted groups. Alkyls having 1 to 16 carbon atoms are preferable in optionally-substituted mono-or dialkyl aminos, while those having 1 to 5 carbon atoms are especially preferable. Permissible examples of substituents present in alkyls include the same substituents as those of aforementioned C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls as well as aryls such as phenyls. Concrete examples include aminos or piperidinos having 1 or 2 substituents such as methyl, ethyl, isopropyl, hydroxyethyl, sulfonyl ethyl, chloroethyl, carboxyethyl, benzyl, and antipyrinyl.

**[0019]** Permissible aromatic groups in optionally-substituted aromatic aminos include phenyls, naphthyls, anthracenyls, pyridyls, pyridinium, furanyls, imiazolyls, thienyls, purinyls, quinolyls, indolyls, etc. Substituents present in aromatic groups are the same substituents as those in aforementioned C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls as well as alkylsulfonyls, alkyl sulfamyls, alkenyls, anilinos, and biphenyls. Concrete examples include phenylamino, sulfophenyl amino, hydroxyphenyl amino, carboxyphenyl amino, dimethylamino sulfonylphenyl amino, morpholino sulfophenyl amino, sulfonaphthalino amino, phenylamino phenyl amino, sulfo-biphenyl amino, phenyl alkenyl sulfophenyl amino, chlorophenyl amino, and alkyl pyridinium amino.



**[0020]** The optionally-substituted C1 to C10 alkoxy are the same as the optionally-substituted C1 to C10 alkoxy of aforementioned R1, R2, and R3. Optionally-substituted phenoxy include phenoxy with substituents such as C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy as well as phenoxy without substituents.

**[0021]** The desirable number of carbon atoms of alkyls in W presented as a group in general formula [3] would be 1 to 10, preferably 1 to 5, and examples of substituents are the same as the substituents in aforementioned C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls. Concrete examples of W include methyl, ethyl, and propyl.

**[0022]** Pharmaceutically permissible salts in general formulas [1], [2], and [3] include inorganic salts such as lithium salts, sodium salts, potassium salts, calcium salts, barium salts, antimony salts, as well as organic salts such as C1 to C16 alkyl ammonium salts.

**[0023]** Organic acid ions represented by Z<sup>-</sup> in general formula [3] include acetic acid ions, citric acid ions, and methanesulfonic acid ions, while inorganic ions include fluorine ions, chlorine ions, bromine ions, iodine ions, sulfuric acid ions, and hydroxide ions.

**[0024]** Desirable compounds among compounds of the present invention are compounds or pharmaceutically permissible salts thereof wherein R1, R2, and R3 in general formulas [2] and [3] each independently represent hydrogen, halogens, optionally-substituted C1 to C16 straight-chain or branched-chain alkyls; R4 denotes CH in which the broken line represents a double bond; X and Y each individually represent halogens or optionally-substituted aromatic aminos; and in which W in general formula [3] represents an optionally-substituted C1 to C10 straight-chain or branched-chain alkyl.

**[0025]** Examples of compounds and pharmaceutically permissible salts thereof represented in general formula [1], general formula [2] or general formula [3] are presented below.

2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfonyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 1), 2-[4-(4-chloro-6-anilino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 2), permissible salts of 2-[4-(4-chloro-6-anilino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-3,6-dimethylbenzothiazolium (hereinafter abbreviated compound 3), 2-[4-(4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl] benzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 4), 2-[2-chloro-4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 5).

**[0026]** 6-chloro-2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl] benzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 6), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-trifluoromethylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 7), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl] benzofuran and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 8), 2-[4-[4-chloro-6-(4-methoxy-3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 9), 2-[4-[4-chloro-6-(2-chloro-5-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 10).

**[0027]** 2-[4-[4-chloro-6-(4-phenylamino-3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 11), 2-[4-[4-chloro-6-[(E)-2-(4-nitro-2-sulfophenyl)ethenyl]-3-sulfophenyl amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 12), 1-[4-chloro-6-[4-(6-methylbenzothiazole-2-yl) phenylamino]-1,3,5-triazine-2-yl amino]-7-naphthalene sulfonate and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 13), 2-[4-[4-chloro-6-[3-(2-hydroxyethylsulfonyl) phenyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 14), 2-[4-[4-chloro-6-[3-sulfamoylphenyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 15).

**[0028]** 2-[4-[4-chloro-6-[3-morpholinosulfonylphenyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 16), 2-[4-[6-(4-amino-3-sulfophenyl) amino-4-chloro-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 17), 2-[4-[6-(4'-amino-5,5'-dimethyl-2,2'-diphosphonobiphenyl-4-yl) amino-4-chloro-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 18), 2-[4-[4-chloro-6-(3-borophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 19), 2-[4-[4-chloro-6-(3-hydroxyphenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 20).

**[0029]** 2-[4-[4-chloro-6-(3-carboxyphenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 21), 2-[4-[4-chloro-6-[(D,L)-prolinyl] imino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter

abbreviated compound 22), 2-[4-[4-chloro-6-[(D,L)-serinyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 23), 2-[4-[4-chloro-6-(antipyrine-4-yl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 24), 2-[4-(4-chloro-6-methoxy-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 25).

**[0030]** 2-[4-[4-chloro-6-(3-methoxy) phenoxy-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 26). 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] amino-3-methylphenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 27), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-hydroxybenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 28), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-isopropylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 29), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-octylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 30).

**[0031]** 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-4-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 31), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-4,6-dimethylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 32), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methoxybenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 33), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-5,7-dimethylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 34), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-ethylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 35).

**[0032]** 2-[4-(4-chloro-6-glucinyl-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 36), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 37), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl] benzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 38), 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl] benzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 39), 2-[4-[4-chloro-6-(N-methyl-pyridinium-3-yl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methyl-benzothiazole and its permissible salts (hereinafter abbreviated compound 40).

**[0033]** When the compounds presented in general formula [1], general formula [2], or general formula [3] and pharmaceutically permissible salts thereof are used as medicine or telomerase inhibitors, the active ingredients in the telomerase inhibitors of aforementioned (1) or (2) would be administered alone or mixed with excipients or carriers as injections, orally administered agents or suppositories. Pharmaceutically permissible carriers would be selected and their type and composition would be determined by the administration route or the administration method.

**[0034]** Permissible liquid carriers include alcohols, animal or vegetable oils such as soy oil, peanut oil, sesame oil, mineral oil, or synthetic oils. Solid carriers that would be used include sugars such as maltose and sucrose, amino acids, hydroxypropyl cellulose derivatives, and organic acid salts such as magnesium stearate.

**[0035]** The carriers used in injections generally would be excipients such as physiological saline solution, various types of buffer solutions, saccharides, and amino acids typified by phenyl alanine which could be converted into drug products by conventional methods.

**[0036]** The content of the compound or of active ingredients in a drug product varies with the drug product, but it would usually be 0.01 to 100 wt%, preferably 0.1 to 50 wt%. For example, in the case of injections, 0.1 to 30 wt%, preferably 1 to 10 wt% of the compound pursuant to the present invention or active ingredient would usually be included. Aforementioned solid carrier or liquid carrier would be used in a form such as capsule, powder, granules, liquid, dry syrup and the like in the case of oral administration. In general, capsules, tablets, granules, and powder would contain 5 to 100 wt%, preferably 25 to 98 wt% of the compound pursuant to the present invention or active ingredient.

**[0037]** The dosage is determined by the age, weight, symptoms, and treatment objective of each patient, but it commonly would be 1 to 500 mg/body per day.

**[0038]** The general method of producing the compound pursuant to the present invention is presented below. Specifically, the compound presented in general formula [1] or general formula [2] would be obtained by coupling one equivalent of compound [1A] presented below

**[0039]**

[Seventh chemical formula]



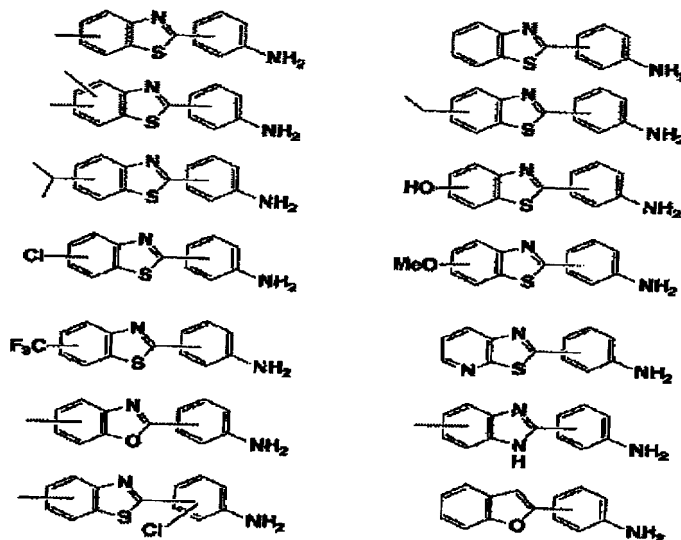
reaction sequence of [1A] and [1B] can be altered by using non-aqueous solvents such as DMF.

[0044] On the other hand, the compound can be synthesized when X or Y is an optionally-substituted phenoxy by the method presented in Synthetic Communication Vol. 24, pp. 2153 to 2158, specifically, by using a catalyst such as crown ether at a temperature of -50°C to 80°C, preferably -5°C to 15°C in the presence of a nonpolar solvent such as toluene.

[0045] The compound presented in aforementioned general formula [1B] can be obtained commercially or it can be produced in accordance with the method cited in International Patent Publication No. WO 95/06469, as typified by the following method.

[0046]

[Ninth chemical formula]



**(EX-1B)**

[0047] The compound of general formula [1] or general formula [2] obtained in this manner would exist in free form or in the form of an alkali metal salt, alkyl amine salt, alkanolamine salt, or alkaline earth metal salt. In general, the compound of general formula [3] would exist in the form of an organic acid salt such as acetic acid salt or citric acid salt; or in the form of an inorganic salt such as hydrogen fluoride, hydrochloride, hydrogen bromide, hydrogen iodide, sulfate, or hydroxide.

[0048]

**[Working Examples]** The production of numerous compounds that present examples of desirable embodiments of the present invention are explained in detail here. However, the present invention is not at all restricted to these specific examples.

**[0049] Working Example 1**

2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfonyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 1)  
The dissolution of 1 g of cyanuric chloride in 50 ml of acetone was followed by the dropwise addition of 939 mg of 3-aminobenzene sulfonate and 455 mg of sodium hydrogencarbonate dissolved in 40 ml of water under ice cooling. Stirring for 30 minutes at that temperature was followed by the sequential addition of 10 ml of acetone, 1.08 g of 2-(4-aminophenyl)-6-methyl benzothiazole dissolved in 5 ml of dimethyl sulfoxide, and 910 mg of sodium hydrogencarbonate. It was stirred for 15 hours while gradually returning to room temperature. 1 liter of 10% brine solution was added to the reaction mixture followed by stirring for 1 hour and suction filtration to yield a solid that was dissolved in a mixed solution comprising 280 ml of methanol and 70 ml of DMF. This solution was provided to column chromatography using Sephadex LH-20 (1.2 liter, methanol eluate). The elution fraction was fractionated, concentrated and dried under vacuum. The resulting solid was washed with 50 ml of methanol collected by filtration to yield the title compound (1.65 g, 56%).

ESI-MS (negative mode, m/z); 523, 525 [M-H]<sup>-</sup>, 1047 [2M-H]<sup>-</sup>, 1069 [2M+Na-2H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2.46 (s, 3H), 7.36 (m, 3 H), 7.48-8.34 (m, 8H), 10.37 (brs, 1H), 10.56 (brs, 1H)

**[0050] Working Example 2**

Synthesis of 2-[4-(4-chloro-6-anilino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole (compound 2)  
This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using aniline and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 84%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 445, 447 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3 H), 7.15 (m, 1 H), 7.35 (dd, 1H, J=8.3, 1.2 Hz), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.60-7.80-8.10 (m, 6H), 10.36 (brs, 1H), 10.57 (brs, 1H)

**[0051] Working Example 3**

Synthesis of 2-[4-(4-chloro-6-anilino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-3,6-dimethylbenzothiazolium chloride (compound 3)  
A total of 2.3 g of 2 [4-(4-chloro-6-anilino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole was suspended in 100 ml of methylene chloride, followed by the addition of 0.70 ml of methyltrifluoromethane sulfonate and stirring overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated and dried under vacuum, after which the resulting residue was refined via silica gel column chromatography (eluate = methylene

chloride/methanol = 25/1 (W/W)), followed by dissolution in methanol having an 80% water content and loading on a column of ion exchange resin Dowex-1 (Cl form, 50 ml). The elution fraction was concentrated under vacuum and the resulting solid was suspended in isopropyl ether containing a slight amount of methylene chloride. Grinding was followed by filtration to yield 1.69 g of the aforementioned title compound. (yield 66%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 459, 461 [M]

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.58 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J=8.8, 1.5 Hz), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.00-8.20 (m, 2 H), 8.29 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.31 (d, 1H, 1.5 Hz) 10.48 (brs, 1H), 10.84 (brs, 1H)

#### [0052] Working Example 4

Synthesis of 2-[4-(4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl] benzothiazole sodium salts (compound 4)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminobenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl) benzothiazole. (yield 60%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 533, 535 [M+Na]<sup>+</sup>, 511, 513 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.30-8.20 (m, 12H), 10.38 (brs, 1H), 10.57 (brs, 1H)

#### [0053] Working Example 5

Synthesis of 2-[2-chloro-4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 5)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminobenzene sulfonate and 2-(2-chloro-4-aminophenyl)-6-methyl benzothiazole. (yield 41%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 581, 583 [M+Na]<sup>+</sup>, 559, 561 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.49 (s, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.4-8.4 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.7 Hz), 10.3-10.5 (brs, 1H) 10.6-10.8 (brs, 1H)

#### [0054] Working Example 6

Synthesis of 6-chloro-2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl] benzothiazole sodium salts (compound 6)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminobenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-chlorobenzothiazole. (yield 51%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 567, 569 [M+Na]<sup>+</sup>, 545, 547 [M+H]<sup>+</sup>, 589, 591 [M-H+2 Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.2-8.2 (m, 4H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.55 (dd, 1 H, J=8.7, 2.2 Hz), 8.03 (d, 1 H, J=8.7 Hz), 8.05-8.17 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, J=2.2 Hz), 10.3-10.4 (brs, 1H) 10.5-10.6 (brs, 1H)



**[0054] Working Example 7**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-trifluoromethylbenzothiazole sodium salts (compound 7)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminobenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-trifluoromethylbenzothiazole. (yield 34%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 623, 625 [M-H+2Na]<sup>+</sup>, 601, 603 [M+Na]<sup>+</sup>, 1223, 1225 [2M-2H+3Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.3-8.3 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.83 (dd, 1 H, J=8.6, 1.9 Hz), 8.10-8.25 (m, 3H), 8.67 (m, 1H), 10.40 (brs, 1 H) 10.62 (brs, 1H)

**[0056] Working Example 8**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl] benzofuran sodium salts (compound 8)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminobenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl) benzofuran. (yield 85%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 516, 518 [M+H]<sup>+</sup>, 538, 540 [M-H+2Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.2-8.0 (m, 13 H), 10.36 (brs, 1H), 10.47 (brs, 1H)

**[0057] Working Example 9**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(4-methoxy-3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 9)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-amino-4-methoxybenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 32%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 555, 557 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.65-8.14 (m, 7H), 10.15 (brs, 1H) 10.51 (brs, 1H)

**[0058] Working Example 10**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(2-chloro-5-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 10)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-amino-4-chlorobenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 88%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 559, 561 [M+H]<sup>+</sup>, 581, 583 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.45 (s, 3H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.55-8.10 (m, 9H), 10.20 (brs, 1H) 10.55 (brs, 1H)

**[0059] Working Example 11**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(4-phenylamino-3-sulfophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 11)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-amino-2-phenylaminobenzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 60%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 616, 618 [M+H]<sup>+</sup>, 638, 640 [M+Na]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 6.8-8.6 (m, 15H), 10.10 (brs, 1H) 10.42 (brs, 1H)

**[0060] Working Example 12**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-[(E)-2-(4-nitro-2-sulfophenyl)ethenyl]-3-sulfophenyl amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole 2-sodium salts (compound 12)  
This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-amino-4-[(E)-2-(4-nitro-2-sulfonyl) ethenyl] benzene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 97%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 796, 798 [M-H+2Na]<sup>+</sup>, 818, 820 [M-2H+3Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.2-7.4 (m, 1H), 7.6-8.7 (m, 14 H), 10.4-10.7 (m, 2H)

**[0061] Working Example 13**

Synthesis of 1-[4-chloro-6-[4-(6-methylbenzothiazole-2-yl) phenylamino]-1,3,5-triazine-2-yl amino]-7-naphthalene sulfonate sodium salts (compound 13)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 1-amino-7-naphthalene sulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 91%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 575, 577 [M+H]<sup>+</sup>, 597, 599 [M+Na]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.45 (s, 3H), 7.2-8.1 (m, 12H), 8.31 (s, 1H), 10.2-10.7 (m, 2H)

**[0062] Working Example 14**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-[3-(2-hydroxyethylsulfonyl) phenyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole (compound 14)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 2-(3-aminophenylsulfonyl) ethanol and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 68%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 553, 555 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 3.70 (m, 2H), 4.94 (t, 1H, J=5.3 Hz), 7.35 (dd, 1 H, J=8.4, 1.3 Hz), 7.66 (m, 2H), 7.7-8.2 (m, 8H), 10.67 (brs, 2H)

**[0063] Working Example 15**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-[3-sulfamoylphenyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole (compound 15)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminosulfonylamide and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 42%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>, 546, 548 [M+Na]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.2-8.2 (m, 13H), 10.65 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H)

**[0064] Working Example 16**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-[3-morpholinosulfonylphenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole (compound 16)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 1 using 3-aminophenylsulfonyl morpholine and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 43%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 594, 596 [M+H]<sup>+</sup>, 616, 618 [M+Na]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.47 (s, 3 H), 2.90 (m, 4 H), 3.63 (m, 4H), 7.36 (dd, 1 H, J=8.4, 1.1 Hz), 7.4-8.2 (m, 10H), 10.67 (brs, 2H)

**[0065] Working Example 17**

Synthesis of 2-[4-[6-(4-amino-3-sulfophenyl) amino-4-chloro-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 17)

A total of 130 mg of 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole was dissolved in 5 ml of DMF followed by the dropwise addition under ice cooling of 1 ml of a solution of DNF in which 100 mg of cyanuric chloride was dissolved, followed by stirring for 30 minutes at that temperature. That was followed by dropwise addition of 97 mg of 2,5-diaminobenzene sulfonate dissolved in 3 ml of water and 136 mg of sodium hydrogencarbonate at that temperature. This was stirred for 5 hours while slowly returned to room temperature. The reaction mixture was subjected to suction filtration, and the filtrate was provided to column chromatography using Sephadex LH-20 (170 ml, methanol eluate). The elution fraction was fractionated and concentrated under vacuum to yield the title compound (127.5 g, 42%).

FAB-MS (positive mode, m/z); 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 5.61 (brs, 1H), 6.65 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.12-7.40 (m, 2H), 7.51-7.70 (m, 1H), 7.8-8.1 (m, 6H), 9.85-10.00 (brs, 1H), 10.35-10.47 (brs, 1H)

**[0066] Working Example 18**

Synthesis of 2-[4-[6-(4'-amino-5,5'-dimethyl-2,2'-diphosphonobiphenyl-4-yl) amino-4-chloro-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole 2 sodium salts (compound 18)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using 4,4'-diamino-5,5'-dimethyl-2,2'-biphenyl-bisbenzenesulfonate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 13%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 746, 748 [M+ Na]<sup>+</sup>, 768, 778 [M-H+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.01 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.80 (brs, 2H), 6.90-7.00 (brs, 1 H), 7.19 (d, 2H, J=6.3 Hz), 7.33 (dd, 1 H, J=8.3, 1.2 Hz), 7.66-8.12 (m, 7 H), 9.86-10.06 (brs, 1H), 10.43-10.52 (brs, 1H)

**[0067] Working Example 19**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(3-borophenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 19)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using 3-aminophenyl borate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 72%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.37 (m, 3 H), 7.6-8.2 (m, 8H), 10.30 (brs, 1H), 10.55 (brs, 1H)

**[0068] Working Example 20**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(3-hydroxyphenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 20)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using 3-aminophenol and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 43%)

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 6.56 (brs, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.35 (dd, 1 H, J=8.6, 1.5 Hz), 7.96 (m, 6H), 9.55 (brs, 1H), 10.24 (brs, 1H), 10.57 (brs, 1H)

**[0069] Working Example 21**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(3-carboxyphenyl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 21)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using 3-aminobenzoate and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 62%)

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.5 Hz), 7.52 (t, 1 H, J=8.0 Hz), 7.7-8.2 (m, 9H), 10.51 (brs, 1H), 10.62 (brs, 1H)

**[0070] Working Example 22**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-[(D,L)-prolinyl] imino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 22)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using (D,L)-proline and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 35%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 467, 469 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.00 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 3.63 (m, 2H), 4.54 (m, 1 H), 7.34 (dd, 1H, J=8.4, 1.3 Hz), 7.8-8.1 (m, 6H), 10.56 (brs, 1H)

**[0071] Working Example 23**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-[(D,L)-serinyl] amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 23)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using (D,L)-serine and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 32%)

ESI-MS (negative mode, m/z); 455, 457 [M-H]<sup>-</sup>, 911 [2M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.45 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 2 H), 4.12 (m, 1H), 7.34 (dd, 1 H, J=8.5, 1.4 Hz), 7.38 (br, 1 H), 7.9-8.0 (m, 6H), 10.31 and 10.38 (2brs, 1H)

**[0072] Working Example 24**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(antipyrine-4-yl) amino-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole sodium salts (compound 24)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using 4-aminoantipyrine and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 68%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 555, 557 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.20 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 7.3-8.1 (m, 6 H), 9.47 (brs, 1H), 10.49 (brs, 1H)

**[0073] Working Example 25**

Synthesis of 2-[4-(4-chloro-6-methoxy-1,3,5-triazine-2-yl) aminophenyl]-6-methylbenzothiazole (compound 25)

This compound was produced in accordance with the synthesis procedures of Working Example 17 using a solvent amount of methanol and 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole. (yield 38%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 384, 386 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.6), 7.8-8.0 (m, 4H), 8.0-8.1 (m, 2 H), 10.90 (brs, 1H)

**[0074] Working Example 26**

Synthesis of 2-[4-[4-chloro-6-(3-methoxy) phenoxy-1,3,5-triazine-2-yl] aminophenyl]-6-methylbenzothiazole (compound 26)

A total of 106 mg of cyanuric chloride was suspended in 10 ml of toluene, followed by the addition of 79 mg of potassium carbonate, 8.8 mg of crown ether (18-crown-6), 72 mg of 3-methoxy ethanol, and stirring for 3 hours under ice cooling. The reaction mixture was passed through a cellite filter and refined by silica gel column chromatography (10 ml, eluate hexane-methylene chloride = 1-2), followed by redissolution in 4 ml of acetone, the addition of 188 mg of 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole and 31 mg of sodium hydrogencarbonate dissolved in 1 ml of water. This was then stirred for 7 hours at room temperature. A total of 50.3 mg of aforementioned compound was then obtained through the same operations as in Working Example 1 (yield 19%).

FAB-MS (positive mode, m/z); 476, 478 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.6), 6.85-7.05 (m, 3H), 7.32-7.52 (m, 2H), 7.60-8.15 (m, 6H), 11.10 (brs, 1H)

**[0075]** The telomerase inhibitor pursuant to the present invention is used in inhibiting the additive reaction of telomere sequences at chromosome terminals for treating diseases associated with telomerase. The telomerase inhibitory effect of the compound pursuant to the present invention is explained below.

#### **Trial Method**

Telomerase activity can be measured, for example, by the TRAP method presented by Kim et al. (Science, Vol. 266, pp. 2011-2015, 1994). Telomerase inhibiting activity can be measured by conducting TRAP assay in the presence of examined compound using an ONCOR TRAP-eze telomerase activity detection kit marketed by Kyowa Medics Inc. and comparing the reaction results with those in the absence of examined compound. This is explained concretely below. In accordance with the method cited in the kit, all reagents are mixed with extract prepared from U937 cells and combined with examined compound to prepare 50 microliters of reaction mixture (test). Solutions of the examined compound were prepared by dissolving compounds represented by general formula [1], general formula [2], or general formula [3] in DMSO and diluting them with distilled water to complete 2% DMSO solutions. In addition, reaction mixture (control) absent the examined compound as well as reaction mixture (background) absent the cell extract were prepared concurrently with the test and were provided for the following reaction.

**[0076]** All reactions were carried out in a thermal cycler. Telomerase reactions were carried out following incubation for 30 minutes at 30°C, after which the temperature was immediately raised to 94°C. That was followed by incubation for 10 minutes and carry out of a PCR reaction in 30 cycles (94°C/30 seconds, 55°C/30 seconds, 72°C/1 minute). Following conclusion of all reactions, the generated DNA that was contained in the reaction was analyzed by polyacrylamide electrophoresis. Part of the reaction mixture was subjected to 12.5% polyacrylamide electrophoresis followed by gel staining. The DNA ladder bands were then quantified by molecular imager made by Biolat Inc. for every six bases that were created. The telomerase inhibiting activity of the samples was determined based on the individual DNA quantities in the test, control, and background by applying formula 1 below.

#### **[0077]**

[Formula 1]

$$(1 - \frac{\text{test value} - \text{background value}}{\text{control value} - \text{background value}}) \times 100 (\%)$$

**[0078]** Results

Compounds 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40 completely inhibited telomerase at 100 micromol concentrations.

**[0079]**

**[Effects of Invention]** The compound pursuant to the present invention was discovered to have a telomerase inhibitory effect. Specifically, the compound pursuant to the present invention was found to be useful as a telomerase inhibitor.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-60573

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月2日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 417/12	2 5 1	C 0 7 D 417/12	2 5 1
A 6 1 K 31/53	A D U	A 6 1 K 31/53	A D U
	A E D		A E D

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平9-240260	(71) 出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
(22) 出願日	平成9年(1997) 8月22日	(72) 発明者	北川 正行 埼玉県北葛飾郡庄和町大字新宿新田225-104
		(72) 発明者	増田 亮 埼玉県与野市上落合6-7-8-104
		(72) 発明者	森田 誠 埼玉県志木市柏町2-14-22
		(72) 発明者	鈴木 政信 埼玉県大宮市三橋1-610-1-303
		(72) 発明者	杉原 英光 東京都北区志茂3-29-15

(54) 【発明の名称】 トリアジン誘導体及びテロメラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 特異性の高いテロメラーゼ阻害剤を提供すること

【解決手段】 トリアジン骨格を有する分子量300～1500の化合物を有効成分とするテロメラーゼ阻害剤



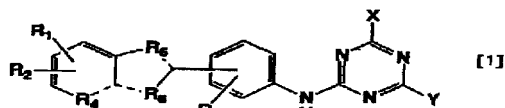
【特許請求の範囲】

【請求項1】 トリアジン骨格を有し、かつ、テロメラゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含むテロメラゼ阻害剤。

【請求項2】 化合物の分子量が300～1500である請求項1のテロメラゼ阻害剤。

【請求項3】 下記一般式〔1〕

【化1】



〔一般式〔1〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、

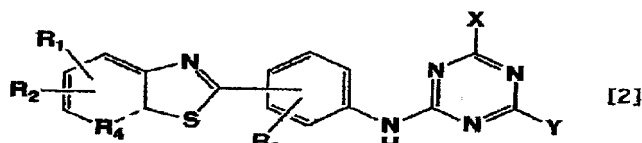
スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4、R5及びR6はそれぞれ独立して、CH、CH<sub>2</sub>、O、S、Nまたは置換基を有してもよいC1～10のアルキルアンモニウム基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

【請求項4】 請求項3の一般式〔1〕で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラゼ阻害剤。

【請求項5】 抗癌剤である請求項3記載の医薬。

【請求項6】 下記一般式〔2〕

【化2】



〔一般式〔2〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH、CH<sub>2</sub>又はNを、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又は

アントラキノンを置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

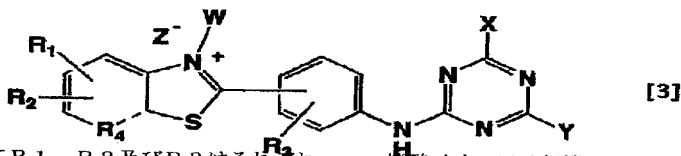
【請求項7】 請求項6記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

【請求項8】 請求項6記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラゼ阻害剤。

【請求項9】 抗癌剤である請求項7記載の医薬。

【請求項10】 下記一般式〔3〕

【化3】



〔一般式〔3〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH、CH<sub>2</sub>又はNを、Wは置換基を有してもよいC1～16のアルキル基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、Z<sup>-</sup>は有

機酸イオン又は無機イオンを、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又はアントラキノンを置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項11】 請求項10記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

【請求項12】 請求項10記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラゼ阻害

剤。

【請求項13】抗癌剤である請求項1記載の医薬。

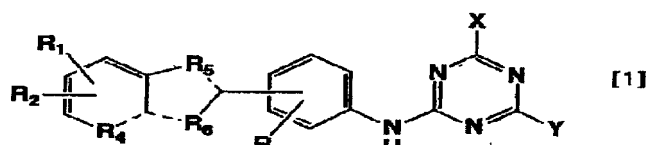
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、トリアジン誘導体及び医薬、特にテロメラーゼ阻害剤に関するものであり、特にテロメラーゼ活性に関連する疾患の治療に使用されるものである。

【0002】

【従来の技術】テロメラーゼ活性は、正常体細胞では無いか極めて低下しているが、生殖細胞、多くの癌細胞、癌組織では非常に亢進していることが明らかとなっている。テロメラーゼは特に癌細胞、癌組織での活性亢進の特異性から癌治療の標的および、癌診断のマーカーとしての応用が期待されている。テロメラーゼを標的とした薬剤には、テロメラーゼ阻害剤が考えられるが、逆転写酵素阻害剤である核酸誘導体にテロメラーゼ阻害活性が認められているものの、テロメラーゼに特異的な阻害剤は見いだされていない。



【0007】【一般式[1]においてR1, R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4, R5及びR6はそれぞれ独立して、CH, CH2, O, S, Nまたは置換基を有してもよいC1～10のアルキルアンモニウム基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、

【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在のところ、テロメラーゼを標的とした薬剤は開発にいたっておらず、テロメラーゼ阻害剤についても特異性の高い化合物は見いだされていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは鋭意検討の結果、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物を見いだした。すなわち、本発明は次の(1)～(13)に関する。

【0005】(1) トリアジン骨格を有し、かつ、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(2) 化合物の分子量が300～1500である(1)記載のテロメラーゼ阻害剤。

(3) 下記一般式[1]

【0006】

【化4】

破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す]で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

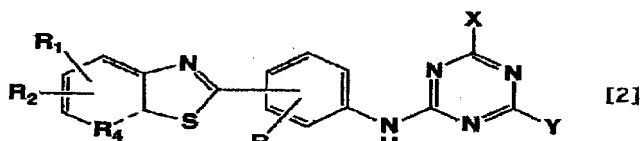
(4) 上記(3)の一般式[1]で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(5) 抗癌剤である(3)記載の医薬。

【0008】(6) 下記一般式[2]

【0009】

【化5】



【0010】【一般式[2]においてR1, R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH, CH2 又はNを、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10の

アルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、破線は単結合又は二重結合を、それぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又はアントラキノン基を置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く]で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

(7) (6) 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

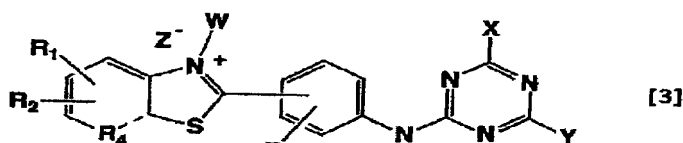
(8) (6) 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(9) 抗癌剤である (7) 記載の医薬。

【0011】 (10) 下記一般式 [3]

【0012】

【化6】



【0013】 [一般式 [3]] においてR1, R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH, CH<sub>2</sub> 又はNを、Wは置換基を有してもよいC1～16のアルキル基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、Z<sup>-</sup>は有機酸イオン又は無機イオンを、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアノ基又はアントラキノンを置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く] で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

(11) (10) 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

(12) 上記 (10) 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(13) 抗癌剤である (11) 記載の医薬。

【0014】

【発明の実施の形態】 本願発明における、トリアジン骨格を有し、かつ、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物は特に限定されないが、分子量が300～1500であることが好ましく、中でも分子量が400～900であることが好ましい。また、さらに好ましくは上記の

(3) 項または(6) 項または(10) 項記載の構造を有する化合物が挙げられる。

【0015】 上述した、一般式 [1] または一般式

[2] または一般式 [3] における基として示されるR1, R2, R3において、置換基を有してもよいC1～

16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基は、直鎖または分岐鎖状のアルキル基の炭素数は1～16であるが、好ましくは1～6であり、置換基としては、ハロゲン、水酸基、スルホン酸基、カルボン酸基、炭素数1～5のアルコキシ基、アミノ基、モノ又はジ置換アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基等が挙げられる。具体的には、メチル、エチル、ブチル、パルミチル、ステアシル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

【0016】 置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基は、アルコキシ基の炭素数は1～10であるが、好ましくは1～3であり、置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。具体的には、メトキシ、エトキシ基等が挙げられる。また、ハロゲン原子としては、塩素、臭素原子等が挙げられる。

【0017】 一般式 [1]、[2]、[3] における基として示されるR4, R5, R6において、置換基を有してもよいC1～10のアルキルアンモニウム基のアルキル基は炭素数1～5のものが好ましく、置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。具体的には、メチル、エチル、プロピル基等が挙げられる。

【0018】 一般式 [1]、[2]、[3] における基として示されるX, Yにおいて、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子等が挙げられる。また、モノ又はジ置換アミノ基としては、置換基を有してもよいモノ又はジアルキルアミノ基や置換基を有してもよい芳香族アミノ基等が挙げられる。置換基を有してもよいモノ又はジアルキルアミノ基において、アルキル基の炭素数は1～16であることが好ましく、特に1～5であることが好ましく、又、アルキル基に存在する置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものやフェニル等のアリール基が挙げられる。具体的にはメチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、スルホニルエチル、クロロエチル、カルボキシエチル、ベンジル、アンチピリニルの1つ又は2つで置換されたアミノ基やピペリジノ基等が挙げられる。

【0019】 置換基を有してもよい芳香族アミノ基において、芳香族基としてはフェニル、ナフチル、アントラセニル、ピリジル、ピリジニウム、フラニル、イミダゾリル、チエニル、プリニル、キノリル、インドリル等が挙げられ、芳香族基に存在する置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものやアルキルスルホニル基、アルキルスルファミル基、アルケニル基、アニリノ基、ビフェニル基等が挙げられる。具体的には、例えば、フェニルアミノ、スルホフェニルアミノ、ヒドロキシフェニルアミノ、カルボキシフェニルアミノ、ジメチルアミノスルホ

ニルフェニルアミノ、モルホリノスルホフェニルアミノ、スルホナフタリノアミノ、フェニルアミノフェニルアミノ、スルホビフェニルアミノ、フェニルアルケニルスルホフェニルアミノ、クロロフェニルアミノ、アルキルピリジニウムアミノ基等が挙げられる。

【0020】置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基としては、上記R1、R2、R3における置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基と同じものが挙げられる。置換基を有してもよいフェノキシ基としては、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基等の置換基を有するフェノキシ基及び置換基を有さないフェノキシ基が挙げられる。

【0021】一般式[3]における基として示されるWにおいて、アルキル基の好ましい炭素数は1～10、特に好ましくは1～5であり、置換基としては上記C1～16の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じもの等が挙げられる。Wの具体例としてはメチル、エチル、プロピル基等が挙げられる。

【0022】一般式[1]、[2]、[3]における薬学的に許容しうる塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、アンモニウム塩等の無機塩や、C1～16のアルキルアンモニウム塩等の有機塩等が挙げられる。

【0023】一般式[3]におけるZ<sup>-</sup>で表される有機酸イオンとしては、酢酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン等が挙げられ、無機イオンとしては、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、水酸化イオン等が挙げられる。

【0024】本発明の化合物のうち特に好ましいものは、一般式[2]及び[3]に於いて、R1、R2、R3がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、R4がCHで破線が二重結合を示し、X、Yがそれぞれ独立してハロゲン原子又は置換基を有してもよい芳香族アミノ基を示し、一般式[3]においてはWが置換基を有してもよいC1～10の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示す化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0025】一般式[1]または一般式[2]または一般式[3]で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩としては、例えば次のものが挙げられる。2-[4-(4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物1という)、2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物2という)、2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-3,6-ジメチルベン

ゾチアゾリウムの許容される塩(以下、化合物3という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物4という)、2-[2-クロロ-4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物5という)、

【0026】6-クロロ-2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物6という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物7という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾフラン及びその許容される塩(以下、化合物8という)、2-[4-[4-クロロ-6-(4-メトキシ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物9という)、2-[4-[4-クロロ-6-(2-クロロ-5-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物10という)、

【0027】2-[4-[4-クロロ-6-(4-フェニルアミノ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物11という)、2-[4-[4-クロロ-6-[ (E)-2-(4-ニトロ-2-スルホフェニル)エチニル]-3-スルホフェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物12という)、1-[4-クロロ-6-[4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミノ]-7-ナフタレンスルホン酸及びその許容される塩(以下、化合物13という)、2-[4-[4-クロロ-6-[3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物14という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホアモイルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以

下、化合物15という)、

【0028】2-[4-[4-クロロ-6-(3-ホル  
ホリノスルホニルフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリ  
アジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベン  
ゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物16  
という)、2-[4-[6-(4-アミノ-3-スルホ  
フェニル)アミノ-4-クロロ-1, 3, 5-トリアジ  
ン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチ  
アゾール及びその許容される塩(以下、化合物17とい  
う)、2-[4-[6-(4'-アミノ-5, 5'-ジ  
メチル-2, 2'-ジホスホノビフェニル-4-イル)  
アミノ-4-クロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]  
アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及  
びその許容される塩(以下、化合物18という)、2-  
[4-[4-クロロ-6-(3-ボロフェニル)アミノ  
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニ  
ル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される  
塩(以下、化合物19という)、2-[4-[4-クロ  
ロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1, 3,  
5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メ  
チルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化  
合物20という)、

【0029】2-[4-[4-クロロ-6-(3-カル  
ボキシフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2  
-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾ  
ール及びその許容される塩(以下、化合物21とい  
う)、2-[4-[4-クロロ-6-[(D, L)-プロリ  
ニル]イミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミ  
ノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許  
容される塩(以下、化合物22という)、2-[4-  
[4-クロロ-6-[(D, L)-セリニル]アミノ  
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]  
-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩  
(以下、化合物23という)、2-[4-[4-クロ  
ロ-6-(アンチピリン-4-イル)アミノ-1, 3, 5  
-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチ  
ルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化  
合物24という)、2-[4-(4-クロロ-6-メトキ  
シ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェニ  
ル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される  
塩(以下、化合物25という)、

【0030】2-[4-[4-クロロ-6-(3-メト  
キシ)フェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イ  
ル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及  
びその許容される塩(以下、化合物26という)。2-  
[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミ  
ノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ-3-  
メチルフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びそ  
の許容される塩(以下、化合物27という)、2-[4  
-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-

1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]  
-6-ヒドロキシベンゾチアゾール及びその許容される  
塩(以下、化合物28という)、2-[4-[4-クロ  
ロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-  
トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-イソプ  
ロピルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、  
化合物29という)、2-[4-[4-クロロ-6-  
(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジ  
ン-2-イル]アミノフェニル]-6-オクチルベン  
ゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物30と  
いう)、

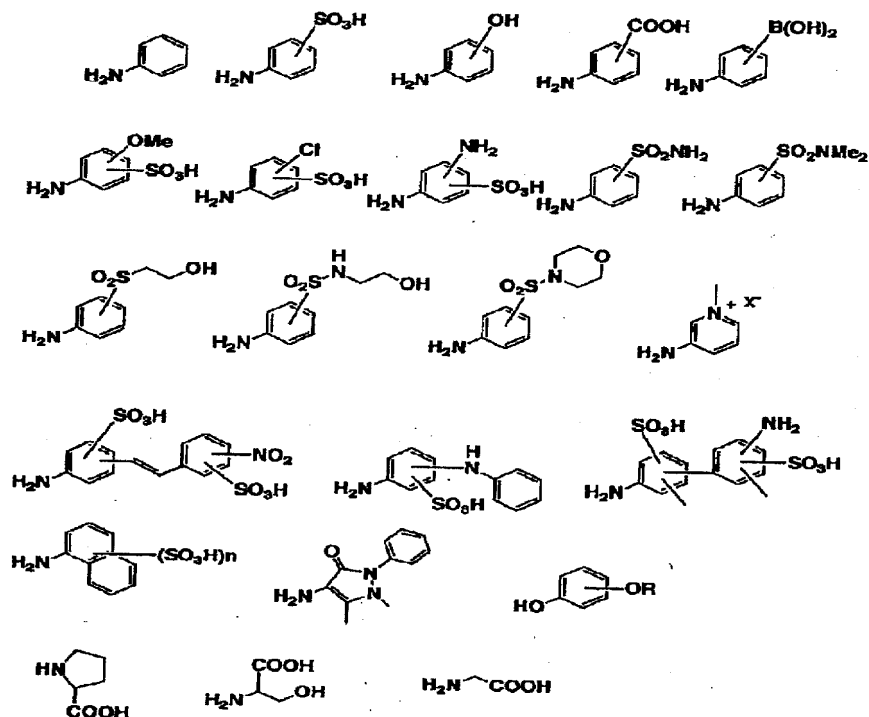
【0031】2-[4-[4-クロロ-6-(3-スル  
ホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イ  
ル]アミノフェニル]-4-メチルベンゾチアゾール及  
びその許容される塩(以下、化合物31という)、2-  
[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミ  
ノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニ  
ル]-4, 6-ジメチルベンゾチアゾール及びその許容  
される塩(以下、化合物32という)、2-[4-[4-  
クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,  
3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6  
-メトキシベンゾチアゾール及びその許容される塩(以  
下、化合物33という)、2-[4-[4-クロロ-6  
-(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリア  
ジン-2-イル]アミノフェニル]-5, 7-ジメチ  
ルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化  
合物34という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-ス  
ルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-  
イル]アミノフェニル]-6-エチルベンゾチアゾール  
及びその許容される塩(以下、化合物35という)、

【0032】2-[4-(4-クロロ-6-グルシニ  
ル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェ  
ニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される  
塩(以下、化合物36という)、2-[4-[4-クロ  
ロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-  
トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチル  
ベンゾオキサゾール及びその許容される塩(以下、化  
合物37という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-  
スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2  
-イル]アミノフェニル]ベンゾオキサゾール及びその  
許容される塩(以下、化合物38という)、2-[4-  
[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ  
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]  
ベンゾイミダゾール及びその許容される塩(以下、化  
合物39という)、2-[4-[4-クロロ-6-(N-  
メチル-ピリジニウム-3-イル)アミノ-1, 3, 5  
-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチ  
ルベンゾチアゾール及びその許容される塩。(以下、  
化合物40という)

【0033】一般式[1]または一般式[2]または一

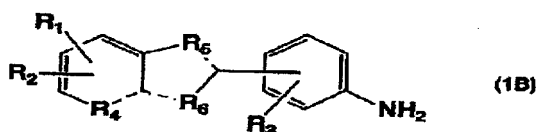
【0036】製剤中の本化合物又は有効成分の含量は製

【化7】



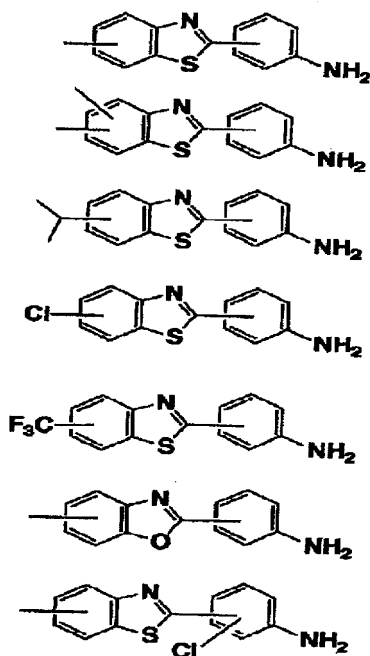
【0041】

【化8】



〔式中、R1, R2, R3, R4, R5, R6及び破線は一般式〔1〕または一般式〔2〕または一般式〔3〕と同じ意味を表す〕で示される化合物及び炭酸水素ナトリウム等の試薬を用いて0℃～150℃、好ましくは15℃～70℃にてカップリングさせ、最後に、塩析、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことによって得られる。

【0043】また、このようにして得られた化合物を適当な方法、試薬を用いることによって一般式〔3〕に示されるような化学修飾をすることも可能である。例えば、化合物2等にトリフルオロメタンスルホン酸メチル等のアルキル化剤等を用いることによって化合物3



【0047】このようにして得られる一般式〔1〕または一般式〔2〕の化合物は、遊離の型又はアルカリ金属塩、アルキルアミン塩、アルカノールアミン塩、またはアルカリ土類金属塩の形で存在する。また、一般式

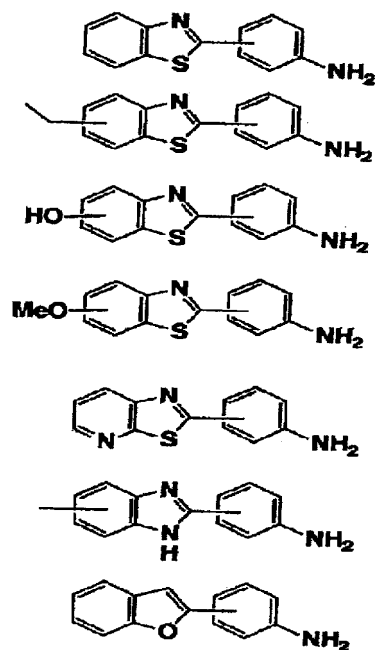
のベンゾチアゾリウム体等へと変換することができる。さらに非水系溶媒、好ましくは、DMF等を用いることによって〔1A〕と〔1B〕の反応順序を変えることも可能である。

【0044】一方、XまたはYが、置換基を有しても良いフェノキシ基である場合においては、Synthetic Communication, 24巻、2153頁～2158頁に記載された方法、すなわち、トルエン等の非極性溶媒下、-50℃～80℃、好ましくは-5℃～15℃にてクラウンエーテル等の触媒を使用することによって合成することが可能である。

【0045】上記一般式〔1B〕で示される化合物は、市販されているかあるいは国際公開番号WO95/06469等に記載された方法に準じて製造でき、例えば下記のもの挙げられる。

【0046】

【化9】



(EX-1B)

〔3〕の化合物においては、酢酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩や、フッ化水素塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩硫酸塩、水酸化物塩等の無機塩の形で存在する。

【0048】

【実施例】本発明の好ましい実施態様の例を提供するいくつかの化合物の製造をここでさらに詳細に説明する。しかしながら、これらの特定の実施例は本発明の範囲における限定としては全く考えられる意図はないことが理解されるべきである。

【0049】実施例1

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物1)

塩化シアヌル1gをアセトン50mlに溶解した後、水40mlに溶解した3-アミノベンゼンスルホン酸939mg及び炭酸水素ナトリウム455mgを氷冷下にて滴下した。同温度にて30分攪拌した後、アセトン10ml、ジメチルスルホキシド5mlに溶解した2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール1.08g、ついで炭酸水素ナトリウム910mgを順次加え、徐々に室温に戻しながら15時間攪拌した。反応液に10%食塩水1Lを加え、1時間攪拌した後、吸引濾過して得られた固形物を、メタノール280ml、DMF70mlの混合液に溶解する。このものをセファデックスLH-20(1.2L, 溶出液メタノール)のカラムクロマトグラフィーに供し、溶出画分を分取、減圧濃縮乾固した後、得られた固形物をメタノール50mlにて洗浄濾取することにより、上記表示化合物(1.65g, 56%)を得た。

ESI-MS (negative mode, m/z); 523, 525 [M-H]<sup>-</sup>, 1047 [2M-H]<sup>-</sup>, 1069 [2M+Na-2H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2.46 (s, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.48~8.34 (m, 8H), 10.37 (brs, 1H), 10.56 (brs, 1H)

【0050】実施例2

2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物2)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、アニリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率84%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 445, 447 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2.46 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J=8.3, 1.2Hz), 7.35~7.45 (m, 2H), 7.60~7.80 (m, 2H), 7.80~8.10 (m, 6H), 10.36 (brs, 1H), 10.57 (brs, 1H)

【0051】実施例3

2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-3, 6-ジメチルベンゾチアゾリウム クロリドの合成 (化合物3)

2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール2.3gを塩化メチレン100mlに懸濁し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル0.70mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液=塩化メチレン/メタノール=25/1 (W/W))にて精製後、80%含水メタノールに溶解してイオン交換樹脂Dowex-1 (C1型, 50ml)のカラムに通塔した。溶出画分を減圧濃縮し、得られた固形物を少量の塩化メチレンを含む示イソプロピルエーテルにて懸濁、粉碎した後、濾取して、上記表示化合物を1.69g得た。(収率66%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 459, 461 [M]

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2.58 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.35~7.45 (m, 2H), 7.65~7.75 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J=8.8, 1.5Hz), 7.90~8.00 (m, 2H), 8.00~8.20 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, J=1.5Hz), 8.31 (d, 1H, 1.5Hz) 10.48 (brs, 1H), 10.84 (brs, 1H)

【0052】実施例4

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物4)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)ベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率60%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 533, 535 [M+Na]<sup>+</sup>, 511, 513 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 7.30~8.20 (m, 12H), 10.38 (brs, 1H), 10.57 (brs, 1H)

【0053】実施例5

2-[2-クロロ-4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物5)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(2-クロロ-4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造し



た。(収率41%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 581, 583 [M+Na]<sup>+</sup>, 559, 561 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.49 (s, 3H), 7.34~7.44 (m, 3H), 7.4~8.4 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.7 Hz), 10.3~10.5 (brs, 1H) 10.6~10.8 (brs, 1H)

#### 【0054】実施例6

6-クロロ-2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物6)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-クロロベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率51%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 567, 569 [M+Na]<sup>+</sup>, 545, 547 [M+H]<sup>+</sup>, 589, 591 [M-H+2Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.2~8.2 (m, 4H), 7.30~7.45 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H, J=8.7, 2.2 Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.05~8.17 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, J=2.2 Hz), 10.3~10.4 (brs, 1H) 10.5~10.6 (brs, 1H)

#### 【0055】実施例7

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物7)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率34%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 623, 625 [M-H+2Na]<sup>+</sup>, 601, 603 [M+Na]<sup>+</sup>, 1223, 1225 [2M-2H+3Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.3~8.3 (m, 4H), 7.30~7.42 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H, J=8.6, 1.9 Hz), 8.10~8.25 (m, 3H), 8.67 (m, 1H), 10.40 (brs, 1H) 10.62 (brs, 1H)

#### 【0056】実施例8

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物8)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)ベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率85%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 516, 518 [M+H]<sup>+</sup>, 538, 540 [M-H+2Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 7.2~8.0 (m, 13H), 10.36 (brs, 1H), 10.47 (brs, 1H)

#### 【0057】実施例9

2-[4-[4-クロロ-6-(4-メトキシ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物9)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率32%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 555, 557 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.30~7.42 (m, 2H), 7.65~8.14 (m, 7H), 10.15 (brs, 1H) 10.51 (brs, 1H)

#### 【0058】実施例10

2-[4-[4-クロロ-6-(2-クロロ-5-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物10)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノ-4-クロロベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率88%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 559, 561 [M+H]<sup>+</sup>, 581, 583 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.45 (s, 3H), 7.30~7.38 (m, 1H), 7.55~8.10 (m, 9H), 10.20 (brs, 1H) 10.55 (brs, 1H)

#### 【0059】実施例11

2-[4-[4-クロロ-6-(4-フェニルアミノ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチア

ゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 11)

この化合物を実施例 1 の合成手順に従い、3-アミノ-2-フェニルアミノベンゼンスルホン酸と 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 60%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 616, 618 [M+H]<sup>+</sup>, 638, 640 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 6.8~8.6 (m, 15H), 10.10 (brs, 1H) 10.42 (brs, 1H)

【0060】実施例 12

2-[4-[4-クロロ-6-[(E)-2-(4-ニトロ-2-スルホフェニル)エチル]-3-スルホフェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 12)

この化合物を実施例 1 の合成手順に従い、3-アミノ-4-[(E)-2-(4-ニトロ-2-スルホフェニル)エチル]ベンゼンスルホン酸と 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 97%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 796, 798 [M-H+2Na]<sup>+</sup>, 818, 820 [M-2H+3Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.2~7.4 (m, 1H), 7.6~8.7 (m, 14H), 10.4~10.7 (m, 2H)

【0061】実施例 13

1-[4-クロロ-6-[4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ]-7-ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩の合成 (化合物 13)

この化合物を実施例 1 の合成手順に従い、1-アミノ-7-ナフタレンスルホン酸と 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 91%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 575, 577 [M+H]<sup>+</sup>, 597, 599 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.45 (s, 3H), 7.2~8.1 (m, 12H), 8.31 (s, 1H), 10.2~10.7 (m, 2H)

【0062】実施例 14

2-[4-[4-クロロ-6-[3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベ

ンゾチアゾールの合成 (化合物 14)

この化合物を実施例 1 の合成手順に従い、2-(3-アミノフェニルスルホニル)エタノールと 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 68%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 553, 555 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.94 (t, 1H, J=5.3Hz), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.3Hz), 7.66 (m, 2H), 7.7~8.2 (m, 8H), 10.67 (brs, 2H)

【0063】実施例 15

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルファモイルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物 15)

この化合物を実施例 1 の合成手順に従い、3-アミノスルホニルアミドと 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 42%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>, 546, 548 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.2~8.2 (m, 13H), 10.65 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H)

【0064】実施例 16

2-[4-[4-クロロ-6-(3-モルホリノスルホニルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物 16)

この化合物を実施例 1 の合成手順に従い、3-アミノフェニルスルホニルモルホリンと 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 43%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 594, 596 [M+H]<sup>+</sup>, 616, 618 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.47 (s, 3H), 2.90 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.36 (dd, 1H, J=8.4, 1.1Hz), 7.4~8.2 (m, 10H), 10.67 (brs, 2H)

【0065】実施例 17

2-[4-[6-(4-アミノ-3-スルホフェニル)アミノ-4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール

ナトリウム塩の合成 (化合物 17)

2- (4-アミノフェニル) -6-メチルベンゾチアゾール 130mg を、DMF 5ml に溶解後、氷冷下にて、塩化シアヌル 100mg を溶解した DMF 1ml 溶液を滴下し、同温度にて 30 分攪拌した。次いで、水 3ml に溶解した 2, 5-ジアミノベンゼンスルホン酸 97mg 及び炭酸水素ナトリウム 136mg を同温度にて滴下した後、徐々に室温に戻しながら、5 時間攪拌した。反応液を、吸引濾過後、濾液をセファデックス LH-20 (170ml, 溶出液メタノール) のカラムクロマトグラフィーに供し、溶出面分を分取、減圧濃縮することにより、上記表示化合物 (127.5mg, 42%) を得た。

FAB-MS (positive mode, m/z); 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 5.61 (brs, 1H), 6.65 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.12~7.40 (m, 2H), 7.51~7.70 (m, 1H), 7.8~8.1 (m, 6H), 9.85~10.00 (brs, 1H), 10.35~10.47 (brs, 1H)

#### 【0066】実施例 18

2- [4- [6- (4'-アミノ-5, 5'-ジメチル-2, 2'-ジホスホノビフェニル-4-イル) アミノ-4-クロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノフェニル] -6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 18)

この化合物を実施例 17 の合成手順に従い、4, 4'-ジアミノ-5, 5'-ジメチル-2, 2'-ビフェニル-ビスベンゼンスルホン酸と 2- (4-アミノフェニル) -6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 13%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 746, 748 [M+Na]<sup>+</sup>, 768, 778 [M-H+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.01 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.80 (brs, 2H), 6.90~7.00 (brs, 1H), 7.19 (d, 2H, J=6.3Hz), 7.33 (dd, 1H, J=8.3, 1.2Hz), 7.66~8.12 (m, 7H), 9.86~10.06 (brs, 1H), 10.43~10.52 (brs, 1H)

#### 【0067】実施例 19

2- [4- [4-クロロ-6- (3-ボロフェニル) アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノフェニル] -6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 19)

この化合物を実施例 17 の合成手順に従い、3-アミノ

フェニルホウ酸と 2- (4-アミノフェニル) -6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 72%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.6~8.2 (m, 8H), 10.30 (brs, 1H), 10.55 (brs, 1H)

#### 【0068】実施例 20

2- [4- [4-クロロ-6- (3-ヒドロキシフェニル) アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノフェニル] -6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 20)

この化合物を実施例 17 の合成手順に従い、3-アミノフェノールと 2- (4-アミノフェニル) -6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 43%)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 6.56 (br, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 7.96 (m, 6H), 9.55 (brs, 1H), 10.24 (brs, 1H), 10.57 (brs, 1H)

#### 【0069】実施例 21

2- [4- [4-クロロ-6- (3-カルボキシフェニル) アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノフェニル] -6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 21)

この化合物を実施例 17 の合成手順に従い、3-アミノ安息香酸と 2- (4-アミノフェニル) -6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 62%)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.5Hz), 7.52 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.7~8.2 (m, 9H), 10.51 (brs, 1H), 10.62 (brs, 1H)

#### 【0070】実施例 22

2- [4- [4-クロロ-6- [(D, L) -プロリン] イミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノフェニル] -6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物 22)

この化合物を実施例 17 の合成手順に従い、(D, L) -プロリンと 2- (4-アミノフェニル) -6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率 35%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 467, 469 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2.00 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, J=8.4, 1.3Hz), 7.8~

8. 1 (m, 6H), 10. 56 (brs, 1H)

【0071】実施例23

2-[4-[4-クロロ-6-[(D, L)-セリン]アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物23)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、(D, L)-セリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率32%)

ESI-MS (negative mode, m/z); 455, 457 [M-H]<sup>-</sup>, 911 [2M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2. 45 (s, 3H), 3. 5~3. 8 (m, 2H), 4. 12 (m, 1H), 7. 34 (dd, 1H, J=8. 5, 1. 4Hz), 7. 38 (br, 1H), 7. 9~8. 0 (m, 6H), 10. 31 and 10. 38 (brs, 1H)

【0072】実施例24

2-[4-[4-クロロ-6-(アンチピリン-4-イル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物24)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、4-アミノアンチピリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率68%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 555, 557 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2. 20 (s, 3H), 2. 46 (s, 3H), 3. 15 (s, 3H), 7. 3~8. 1 (m, 6H), 9. 47 (brs, 1H), 10. 49 (brs, 1H)

【0073】実施例25

2-[4-(4-クロロ-6-メトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物25)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、溶媒量のメタノールと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率38%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 384, 386 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2. 46 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 7. 35 (dd, 1H, J=8. 4, 1. 6), 7. 8~8. 0 (m, 4H), 8. 0~8. 1 (m, 2H), 10. 90 (brs, 1H)

【0074】実施例26

2-[4-[4-クロロ-6-(3-メトキシ)フェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェ

ニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物26)

塩化シアヌル106mgをトルエン10mlに懸濁後、炭酸カリウム79mg、クラウンエーテル(18-crown-6)8. 8mg及び3-メトキシエタノール72mgを加え、冷却下3時間攪拌した。反応液をセライト濾過及びシリカゲルカラムクロマト精製(10ml, 溶出液へキサノン塩化メチレン=1-2)に供した後、アセトン4mlに再溶解し、2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール188mg, 水1mlに溶解した炭酸水素ナトリウム31mgを加え、室温にて7時間攪拌した。以下実施例1と同様の操作を行うことにより、上記化合物を50. 3mg (収率19%)を得た。

FAB-MS (positive mode, m/z); 476, 478 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm); 2. 46 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 7. 35 (dd, 1H, J=8. 4, 1. 6), 6. 85~7. 05 (m, 3H), 7. 32~7. 52 (m, 2H), 7. 60~8. 15 (m, 6H), 11. 10 (brs, 1H)

【0075】本発明のテロメラーゼ阻害剤は、染色体末端のテロメア配列の付加反応抑制に用いられ、テロメラーゼ関連の疾患の治療に用いられる。次に本化合物のテロメラーゼ阻害作用について説明する。

試験方法

テロメラーゼ活性は、例えば、Kimら(Science, 266巻, 2011-2015頁, 1994年)のTRAP法によって測定できる。テロメラーゼ阻害活性は、協和メデックス社より発売されているONCOR TRAP-ezeテロメラーゼ活性検出キットを用いて、被験化合物存在下でTRAPアッセイを行うことにより、被験化合物非存在下での反応結果との比較から測定できる。具体的には次のとおりである。キットに記載されている方法に従って、すべての試薬及びU937細胞から調製した抽出液を混合し、さらに被験化合物を合わせて50マイクロリットルからなる反応液(テスト)を調製する。被験化合物溶液は、一般式[1]または一般式[2]または一般式[3]で示される化合物をDMSOで溶解し蒸留水で希釈して、2%DMSO溶液として調製した。またテストと同時に被験化合物を含まない反応液(コントロール)及び細胞抽出液を含まない反応液(バックグラウンド)を調製し、以下の反応に供した。

【0076】すべての反応はサーマルサイクラー中で行った。30℃、30分間インキュベートしテロメラーゼ反応を行った後、直ちに94℃に昇温、10分間インキュベート後、(94℃/30秒、55℃/30秒、72℃/1分)の30サイクルでPCR反応を実行した。す

すべての反応終了後、ポリアクリルアミド電気泳動によって反応中に含まれる生成したDNAを解析した。反応液の一部を12.5%ポリアクリルミドで電気泳動を行い、ゲルを染色後、バイオラット社のモレキュラーイメージャーによって生成した6塩基ごとのDNAラダーバ

ンドの定量を行った。サンプルのテロメラーゼ阻害活性は、テスト、コントロール、バックグラウンドの各DNA定量値を以下の数式1に当てはめて求めた。

【0077】

【数1】

$$\left( 1 - \frac{\text{テスト値} - \text{バックグラウンド値}}{\text{コントロール値} - \text{バックグラウンド値}} \right) \times 100 (\%)$$

【0078】結果

化合物1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40等は、100マイクロモル濃度にて、テロメラーゼを完全に阻害した。

【0079】

【発明の効果】本発明により、本化合物がテロメラーゼ阻害作用を有することが見出された。すなわち、本発明の化合物はテロメラーゼ阻害剤として有用であることが見いだされた。